



## Kausaalisuuden arviointi sosiaali- ja terveystieteellisessä tutkimuksessa

Kausaalisuuden selvittäminen on tärkeää sekä tieteellisesti että terveystieteellisesti. Tässä artikkelissa esittelemme keskeisiä menetelmiä kausaalisuuden arviointiin sosiaalilääketieteessä. Kliinisessä lääketieteessä voidaan käyttää kaksoissokkoetta, mutta sosiaalitieteissä ei useinkaan voida käyttää kokeellista asetelmaa ja sokkoistaminen on tuskin koskaan mahdollista. Koeasetelmaa on hyödynnetty interventiotutkimuksissa, mutta niiden ongelmana on monesti sekä intervention että seurannan lyhyt kesto. Ekologiset ja yksilötasoiset tilastolliset yhteydet voivat antaa viitteitä kausaalisuudesta, mutta ne harvoin voivat osoittaa sitä, vaikka tietoa sekoittavista tekijöistä olisikin käytössä. Seuranta-asetelmat voivat joskus tarjota luotettavampaa tietoa kausaalisuudesta, mutta se edellyttää riittävän tarkkaa seurantatietoa ja toistomittauksia sekä ennen että jälkeen altisteen. Sisarusten vertailu antaa mahdollisuuden vakioida epäsuorasti perhetaustan vaikutusta ja identtisten kaksosten tapauksessa myös geneettisiä tekijöitä. Joissain tapauksissa syntyy myös luonnollisia koeasetelmia, jotka mahdollistavat kausaalisten yhteyksien selvittämisen. Näitä ovat esimerkiksi tietoa lakimuutoksista tai muista ajallisista muutoksista hyödyntävä erojen erotus-asetelma (difference-in-differences) ja ikärajojen tai muiden kriteerimuuttujien katkoskohtien molemmin puolin olevia henkilöitä vertaava regressioepäjatkuvuusasetelma. Viime aikoina suosituiksi ovat tulleet instrumenttimuuttujien käyttö ja näiden erityistapauksena Mendeelin satunnaistaminen. Näihin asetelmiin liittyy kuitenkin paljon oletuksia, joiden uskottavuutta tulee arvioida. Kausaalisuuden selvittäminen sosiaalitieteissä on haasteellista, mutta usein on mahdollista löytää tutkimusasetelma, jolla päästään pelkkiä tilastollisia yhteyksiä pidemmälle. Huolimatta ongelman hankaluudesta, kausaalisuuden kriittisen pohdinnan tulisi olla olennainen osa sosiaali- ja terveystieteellisestä tutkimusta.

**ASIASANAT:** kausaalisuus, tilastolliset menetelmät, havainnoiva tutkimus, luonnolliset koeasetelmat

**KARRI SILVENTOINEN, ANTTI LATVALA**

### YDINASIAT

- Havainnoivassa tutkimuksessa tyypillisesti vältetään kausaalisia käsitteitä, mutta tuloksista tehdään silti kausaalisia johtopäätöksiä.
- Uudet menetelmät kuten regressioepäjatkuvuus ja Mendeelin satunnaistaminen tarjoavat mahdollisuuksia kausaalisuuden arvioimiseen, mutta myös näihin menetelmiin liittyy rajoituksia.
- Eri menetelmillä saatujen tulosten vertailu tarjoaa mahdollisuuden myös kausaalisuuden parempaan arviointiin.

### JOHDANTO

Sosiaalilääketieteellisessä ja laajemmin käyttäytymistieteellisessä tutkimuksessa suhtautuminen kausaalisuuteen on monesti ristiriitaista. Toisaalta varsinkin ei-kokeellisessa tutkimuksessa tyypillisesti vältetään kausaalista terminologiaa tulosten tulkinnessa, koska tilastollisista yhteyksistä ei katsoa voitavan vetää kausaalisia johtopäätöksiä. Toisaalta taas tutkimuskysymykset ja varsinkin muiden tutkijoiden ja median tutkimuksesta tekemät johtopäätökset usein edellyttävät tulosten

kausaalista tulkintaa (1). Tällöin tutkimusta voidaan käyttää perustelevaan kausaalisia johtopäätöksiä, vaikka itse tutkimuksessa tämän olettumuksen perusteita ei ole arvoitu kriittisesti.

Kausaalisuuden puutteellisella arvioinnilla on vaikutusta niin yksilön kuin yhteiskunnankin päätöksentekoon. Suomen mediassa sai syksyllä 2023 laajaa huomiota meta-analyysi, jossa osoitettiin jo 5000 päivittäisen askeleen olevan yhteydessä pienempään todennäköisyyteen kuolla sydän- ja verisuonitauteihin (2). Julkisuudessa tuloksen tulkittiin nopeasti merkitsevän sitä, että tämä kävelymäärä tuottaa ihmiselle merkittävää terveyshyötyä (3). Uutisoinnissa unohtui kuitenkin, että todennäköisesti niiden joukossa, jotka eivät kävelleet 5000 askelta päivässä, on paljon myös muista terveyden riskitekijöistä kuten vakavasta ylipainosta kärsiviä. Voikin olla, että kävelyn terveyshyödyt alkavat vasta paljon 5000 askeleen jälkeen ja edellyttävät tietynasteista rästusta. Yhteiskunnan tasolla puolestaan on päädytty erittäin korkeisiin kustannuksiin, joita liikkumattomuus aiheuttaa Suomen kansantaloudelle (4). Nämäkin laskelmat jättävät huomiotta sen, että liikkumattomuus on yhteydessä sairauksiin ja moniin muihin terveyden riskitekijöihin, jotka selittävät osaltaan miksi liikkumattomat käyttävät enemmän terveyspalveluita ja heillä on enemmän sairauspoissaoloja kuin paljon liikkuvilla.

Vaikka kausaalisten suhteiden osoittaminen ei olekaan ainoa tutkimuksen päämäärä, se on monesti keskeinen tutkimusta motivoiva tekijä. Jos esimerkiksi väestön terveydentilaa halutaan parantaa, on löydettävä terveyteen kausaalisesti vaikuttavat tekijät. Tässä artikkelissa esittelemme erilaisia tilastollisiin menetelmiin pohjautuvia tutkimusasetelmia kausaalisuuden näkökulmasta. Käymme läpi tutkimuksia, joissa nähdäksemme kyseistä asetelmaa on käytetty onnistuneesti kausaalisuuden osoittamiseksi, mutta myös niitä rajoitteita, joita kuhunkin asetelmaan liittyy. Annamme kunkin asetelman kohdalla viitteitä, joissa kyseistä asetelmaa on kuvattu tarkemmin. Aiheesta on olemassa myös hyviä oppikirjoja, joissa tässä artikkelissa kuvattuja teemoja on käsitelty laajemmin (5,6).

## MITÄ KAUSAALISUUDELLA TARKOITETAAN

Kausaalisuudelle on tieteenfilosofiassa esitetty monia määritelmiä, mutta niihin yleensä liittyy kes-

keisesti ajatus syy-seuraus-suhteesta eli siitä, että jossain tekijässä tapahtuva muutos saa aikaa muutoksen toisessa muuttujassa (7). Yleistettynä väestötasolle tämä tarkoittaisi sitä, kuinka kiinnostuksen kohteena oleva ilmiö eli vaste muuttuisi jos jokin sen kausaalisesti oletettua määrittäjä eli altistetta muutettaisiin kaikkien tutkimuksen kohteena olevaan väestöön kuuluvien henkilöiden osalta (8). Tämä on tyypillinen tulkinta lääketutkimuksessa: jos uudella lääkkeellä on parempi hoitovaste kuin aikaisemmin käytetyllä lääkkeellä, kysymys on juuri se, miten taudin ennuste väestötasolla muuttuisi, jos kaikki kyseistä tautia sairastavat potilaat saisivat uutta hoitoa.

Tutkimuksessa hypoteettiset kausaaliset suhteet esitetään usein graafisena kuviona, jossa nuolilla osoitetaan, mitkä tekijät ovat kausaalisissa yhteydessä toisiinsa (9). Kuvioon voidaan liittää paitsi mitattuja muuttujia, myös muuttujia, joiden oletetaan vaikuttavan ilmiöön, mutta joita ei ole mitattu. Tästä menetelmästä käytetään nimitystä suunnattu syklistön kuvio (eng. directed acyclic graph eli DAG). Nimensä mukaisesti menetelmässä edellytetään, että kausaalisuus kulkee vain yhteen suuntaan ja kuviossa ei voi olla silmukoita. Kaaviossa esitetyt yhteydet on mahdollista esittää matemaattisina yhtälöinä, jotka voidaan ratkaista käyttämällä sopivaa tilastollista menetelmää kuten regressioanalyysia tai lineaarista rakenneyhtälömallinnusta, joka mahdollistaa kaikkien yhteyksien mallintamisen samankaltaisesti. Ei-mitattujen muuttujien vaikutusta ei voida laskea suoraan, mutta niiden merkitystä tulosten tulkinnalle on tärkeää pohtia, sillä ne voivat selittää havaittuja yhteyksiä.

Haasteena sosiaalilääketieteellisessä tutkimuksessa kuitenkin on, että kaikkia mahdollisia kausaalisia yhteyksiä relevanttien muuttujien välillä ei tyypillisesti tiedetä etukäteen. DAG toimii monesti hyvänä lähtökohtana, kun pohditaan mitä tietoa jonkin ilmiön kausaalisuuden selvittämiseksi tarvitaan. Tutkimusongelmasta riippuen tarvitaan kuitenkin spesifejä menetelmiä ja tutkimusasetelmia selvittämään onko muuttujien välillä kausaalista yhteyttä ja mihin suuntaan se vaikuttaa. Näiden eri menetelmien tuottamaa tietoa voidaan sen jälkeen yhdistää käyttämällä DAG:ien tarjoamaa yleistä viitekehystä kausaalisuuden tulkintaan. On myös kehitetty menetelmiä, jotka auttavat selvittämään mitä muuttujia ja tietoa niiden välisistä yhteyksistä tarvitaan

kausaalisuuden selvittämiseksi tietyssä tutkimuskysymyksessä (10).

Sosiaalilääketieteessä on lisäksi pohdittava kriittisesti, mitä kausaalisuus kyseisessä tutkimusasetelmassa tarkoittaa. Joissain tilanteissa artikkelin alussa esitetty määritelmä altisteen ja vasteen välisestä yhteydestä voi toimia. Esimerkiksi alkoholiveron alennus lisäsi alkoholikuolemia erityisesti huonotulouisilla, mikä antaa selkeää näyttöä alkoholinkäytön kausaalisesta yhteydestä sekä kuolleisuuteen väestötasolla että sosioekonomisiin kuolleisuuseroihin (11). Toisaalta esimerkiksi pelkästään siitä, että avioero lisää psyykelääkkeiden käyttöä, ei voida vetää johtopäätöstä, että jos avioerot poistettaisiin väestöstä psyykelääkkeiden käyttö vähenisi (12). Pikemminkin tulos kertoo siitä, että psyykelääkkeiden käyttö olisi väestötasolla matalampaa, jos kaikki avioerot olisivat niin onnellisia, että ihmisten ei tarvitsisi harkita eroa.

## KLIINISET KOKEET JA INTERVENTIOT

Vahvimpana kausaalisuuden osoittajana on yleensä pidetty kaksoissokkokoetta, joka on standardi menetelmä kliinisessä lääketutkimuksessa. Tällöin tutkittavat, esimerkiksi tietystä sairaudesta kärsivät potilaat, jaetaan satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen saa tutkittavaa lääkettä ja toinen käytössä olevien suositusten mukaista lääkettä. Jos tutkittavana ei ole potilaita, voidaan joissain tilanteissa kontrolliryhmässä käyttää plaseboa, jossa ei ole vaikuttavaa lääkeainetta. Kaksoissokkotutkimuksessa tutkittavat ja tutkimukseen osallistuva henkilökunta ei tiedä kumpaan ryhmään tutkittava kuuluu. Tällöin voidaan ottaa huomioon plasebon terapeuttinen vaikutus (13). Lisäksi voidaan varmistaa, että tieto siitä kumpaan ryhmään potilas kuuluu ei vaikuta diagnoosiin tai näytteiden analysointiin (14).

Sosiaalilääketieteessä lähimmäksi koasetelmaa päästään interventioilla. Tyypillisesti sosiaalilääketieteessä käytetään yksilötasoisia interventiota, jossa havaintoyksikkönä on yksittäinen henkilö, johon interventio kohdennetaan. Alue-tasoisia interventiota, joita on käytetty esimerkiksi kriminologiassa, käytetään vähemmän sosiaalilääketieteessä (15). Tällaisessa interventiossa huomion kohteena on alue, jossa interventio toteutetaan. Terveysdenhoitotutkimuksessa interventio toteutetaan puolestaan tyypillisesti terveydenhuollon yksikön tasolla (16). Kaikissa näissä

asetelmissa on tärkeää käyttää vertailuryhmää, joka on joko satunnaistamisella tai muuten kaltaistettu mahdollisimman paljon interventio-ryhmää vastaavaksi. Alue-tason tutkimuksissa tutkimuksen näyttötasoa arvioidaan monesti viisiportaisella Maryland-kriteeristöllä (17). Alimalla tasolla havaitaan ainoastaan yhteys altisteen ja tutkittavan ilmiön välillä. Korkeimmalla tasolla alueet arvotaan interventio- ja vertailuryhmään ja seurataan, onko muutos alueilla erilainen intervention aloittamisen jälkeen.

Käyttämällä vertailuryhmää, voidaan huomioida Hawthorne-vaikutuksena tunnettu ilmiö, jossa pelkästään tietoisuus siitä, että käyttäytymistä seurataan, voi vaikuttaa siihen (18). Tämä voi saada aikaan käyttäytymismuutoksia riippumatta itse intervention tehosta. Ongelmana on kuitenkin, että sokkoistaminen on vain harvoin mahdollista sosiaalilääketieteessä, jolloin plasebovaikutus voi sekoittua itse interventioon. Tällä voi olla jopa suurempi vaikutus kuin lääketutkimuksessa, sillä interventiolla pyritään monesti vaikuttamaan käyttäytymiseen.

Tunnettu esimerkki onnistuneesta interventiosta on suomalainen diabetestutkimus, jossa joukko ihmisiä, joilla oli sekä ylipainoa että heikentynyt glukoosinsieto, arvottiin kahteen ryhmään. Interventio-ryhmä sai intensiivistä tukea elämäntapojen muutokseen, kun taas kontrolliryhmä sai suullisen ohjeistuksen terveellisistä elämäntavoista ja yksityiskohtaiset kirjalliset ohjeet, kuinka elämäntapoja tulisi muuttaa (19). Kuu-den vuoden seurannan jälkeen, diabeteksen ilmaantuvuus oli 58 % alempi interventio-ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään ja vastavan suuruinen ero voitiin havaita vielä 13 vuoden kuluttua intervention alkamisesta (20). Tämä osoittaa luotettavasti, että elämäntapamuutoksilla on mahdollista ehkäistä heikentyneen glukoosinsiedon kehittyminen diabetekseksi.

Kuitenkin monet interventiotutkimukset ovat kärsineet ongelmista, jotka ovat vähentäneet niiden luotettavuutta. Monesti seuranta-aika interventioissa on liian lyhyt intervention tehon osoittamiseen. Esimerkiksi painonpudotukseen tähtäävissä elintapainterventioissa tyypillinen seuranta-aika on ollut 12 kuukautta ja vain harvoissa tutkimuksissa seuranta on jatkunut kolmeen vuoteen saakka (21). Tiedetään hyvin, että painonpudotuksen jälkeen alemman painon ylläpitäminen on vaikeaa johtuen monista fysiolo-

gisista ja psykologisista tekijöistä (22). Onkin kyseenalaista, kuinka paljon hyötyä painon pudotukseen tähtäävissä interventioissa vuoden kestävästä seurannasta on intervention tehokkuuden toteamiselle.

Toinen keskeinen ongelma on, että interventio voi olla liian lyhyt, jotta negatiivisista tuloksista voitaisiin päätellä kovin paljon ympäristötekijöiden yleisestä vaikutuksesta tutkittavaan ilmiöön. Tutkimuksissa on esimerkiksi havaittu, että interventioilla on mahdollista nostaa lasten älykkyyttä, mutta vaikutus katoaa nopeasti intervention päättymisen jälkeen (23). Tämän perusteella on kuitenkin mahdotonta sanoa, etteikö ympäristö voisi nostaa älykkyyttä pysyvästi, mutta voi olla, että positiivisen ympäristön täytyy vaikuttaa koko lapsuuden ajan, kuten tapahtuu virikkeellisen kotiympäristön kohdalla. Vastaavasti Englannissa vuosina 1997–2010 toteutettujen erittäin laajojen terveyden eriarvoisuuden vähentämiseen tähtäävien ohjelmien ei havaittu vähentäneen merkittävästi terveyden eriarvoisuutta (24). Tämän perusteella on vaikeaa sanoa, etteikö yhteiskunnallisilla tekijöillä voisi olla vaikutusta terveyden eriarvoisuuteen, mutta kunnianhimoisuudestaan huolimatta interventiot saattoivat olla liian vähäisiä tai kohdistua väärin asioihin.

Interventioiden ongelmana on myös se, että ne ovat kalliita ja monet eettiset ja käytännölliset esteet rajoittavat sitä, minkälaisia asioita niillä ylipäänsä on mahdollista tutkia. Tämän takia sosiaalilääketieteessä kausaalisuuden arviointi perustuu yleensä havainnoivaan tutkimukseen.

## VÄESTÖTASOISET TUTKIMUKSET

### EKOLOGISET ASETELMAT

Ekologisten asetelmien on monesti ajateltu tarjoavan heikointa näyttöä kausaalisuudesta. Ekologisessa asetelmassa ei käytetä yksilötasoisista aineistoa, vaan yhteydet lasketaan ryhmätasolla käyttämällä esimerkiksi aluetason muuttujia tai vertaamalla ajallisia muutoksia hyödyntämällä aikasarjoja (25). Ekologisten asetelmien ongelmana on, että ei voida tietää esiintyvätkö tutkittava ilmiö ja sen mahdollinen selittäjä ylipäänsä samoilla henkilöillä. Kuitenkin juuri ekologiisiin tutkimuksiin perustuu suuri osa siitä tiedosta, jota meillä on sosiaalilääketieteestä ja laajemmin kansanterveydestä. Esimerkiksi sydän- ja verisuonitauti-ilmaantuvuuden ja näiden keskeisten aineen-

vaihdunnallisten riskitekijöiden paraneminen Suomessa viimeisten vuosikymmenien aikana kertoo ympäristössä tapahtuneiden muutosten vaikutuksesta sydän- ja verisuonitautien riskiin (26). Edelleen, ekologisten asetelmien perustella voidaan osoittaa, että Suomessa on selkeästi suuremmat koulutusryhmittäiset erot kuolleisuudessa verrattuna Etelä-Eurooppaan ja tämä johtuu paljolti sydän- ja verisuonitautien vaikutuksesta (27).

Keskeisenä etuna ekologisissa asetelmissa on, että mittauksissa voidaan monesti hyödyntää rekisteripohjaisia tietoja, jotka eivät yleensä ole samalla tavalla alttiita esimerkiksi itseraportointiin liittyvälle harhalle kuin jos tietoa kysyttäisiin suoraan tutkittavilta. Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu, että itseraportoitu energiansaanti olisi lisääntynyt samalla kun keskimääräinen painoindeksi ja ylipainoisten osuus on voimakkaasti kasvanut (28). Toisaalta tutkimuksessa, jossa vertailtiin eri Euroopan maita, Yhdysvaltoja ja Kiinaa, havaittiin, että painoindeksin ja ylipainoisten osuuden kasvu väestötasolla oli vahvasti yhteydessä energiankulutuksessa tapahtuneeseen muutokseen, kun se laskettiin maatalouteen ja tuontiin perustuneista tilastoista (29). Ilmeinen selitys tälle epäjohdonmukaisuudelle on itseraportoinnista aiheutuva harha, sillä lihavuuden on havaittu lisäävän systemaattisesti energiansaannin aliraportointia (30). Tällöin ekologiset yhteydet energiansaannissa ja lihavuudessa tapahtuneissa muutoksissa voivat antaa luotettavamman kuvan näiden välisestä kausaalisuudesta kuin jos asiaa tutkittaisiin yksilötasoisilla aineistoilla.

Monia sosiaalilääketieteellisesti tärkeitä kysymyksiä ei myöskään ole mahdollista tutkia muuten kuin ekologisilla asetelmilla, sillä altiste liittyy yhteiskuntaan. Tällöin ongelmana on, että koska havaintoyksiköitä, kuten esimerkiksi maita, on vähän, vakiointia muiden ilmiöön mahdollisesti vaikuttavien tekijöiden suhteen ei ole mahdollista tehdä. Kansainvälisissä vertailuissa on esimerkiksi havaittu, että suhteellisilla tuloeroilla ei ole vaikutusta elinajanodotteeseen (31) tai sosioekonomisiin kuolleisuuseroihin teollistuneiden maiden välillä (32). Maat kuitenkin eroavat toisistaan niin monen muunkin asian suhteen, että on vaikeaa sanoa, etteikö tuloeroilla voisi olla vaikutusta, mutta se peittyi muiden tekijöiden vaikutukseen. Tämä toimii myös toiseen suuntaan. Yhdysvaltojen osavaltioiden vä-

lillä tuloeroilla näyttäisi olevan yhteys elinajan-odotteeseen (33), mutta tulos voi selittyä myös muilla osavaltiotason tekijöillä.

#### **POIKKILEIKKAUSTUTKIMUKSET**

Poikkileikkaustutkimuksessa aineisto kootaan tiettyinä ajanhetkenä ja tutkittavia ei seurata myöhemmillä kyselyillä tai rekisteriseurannalla. Poikkileikkaustutkimuksia käytetään käyttäytymistieteellisessä tutkimuksessa paljon, sillä aineiston kokoaminen on edullista ja aineisto on käytössä nopeasti. Sen etuna on myös, että aineisto voidaan koota täysin nimettömänä, mikä varsinkin sensitiivisissä tutkimusaiheissa voi parantaa aineiston edustavuutta. Moni tutkittava voi myös haluta jäädä pois tutkimuksesta, jos häneen halutaan olla myöhemmin yhteydessä tai hänen tietoaan yhdistetään rekistereihin.

Kausaalisuuden tutkimuksen kannalta ilmeinen ongelma poikkileikkaustutkimuksissa on, että tapahtumien ajallisesta järjestyksestä ei ole suoraa tietoa. Monesti kuitenkin myös poikkileikkaustutkimuksessa on mahdollista lähestyä kausaalisuutta, sillä tiedetään missä elämäntaakan vaiheessa piirteet tyypillisesti muotoutuvat ja lisäksi on mahdollista käyttää takautuvia kysymyksiä. Esimerkiksi koulutus yleensä vakiintuu jo nuorena aikuisuudessa, kun taas sydän- ja verisuonitaudit yleistyvät vasta keski-ikäen jälkeen. Jos siis havaitaan koulutusryhmittäisiä eroja sydän- ja verisuonitauti-ilmaantuvuudessa, voidaan sanoa, että kyse ei ole ainakaan sairauksien vaikutuksesta koulutukseen (34). Suomalaistutkimuksessa selvitettiin elämänaikaisen sosioekonomisen aseman vaikutusta fyysiseen ja psyykkiseen toimintakykyyn käyttämällä lineaarista rakenneyhtälömallinnusta (35). Tutkimuksessa havaittiin vanhempien koulutuksella ja lapsuuden taloudellisia vaikeuksia koskevilla takautuvilla kysymyksillä mitattujen lapsuuden elinolojen liittyvän aikuisiän toimintakykyyn ensisijaisesti aikuisiän sosiaalisen aseman ja materiaalien elinolojen kautta. Tämä tukee oletusta, että juuri aikuisiän sosiaalinen asema on keskeinen terveyserojen muotoutumisen kannalta.

Poikkileikkaustutkimuksiin ja takautuvien kysymysten käyttöön liittyy monia haasteita, mutta monessa tilanteessa ne tarjoavat ainoan mahdollisuuden. Esimerkiksi lapsuuden elinoloista voi joskus olla suoraakin tietoa. Vuonna 1950 toteutettiin koko Suomen kattava väestönlasken-

ta, jossa koottiin henkilölomakkeilla monipuolista tietoa myös elinoloista, ja tästä tallennettua 10 prosentin otosta on myöhemmin voitu hyödyntää tutkimuksessa (36). Tämä on kuitenkin poikkeuksellista, ja useimmiten tietoa lapsuuden elinoloista joudutaan hankkimaan takautuvilla kysymyksillä. Jos takautuvia kysymyksiä halutaan käyttää, on huomioitava, että ne heijastavat myös nykyhetken tilannetta, joka voi vaikuttaa muistikuviiin. Tällöin olisikin tärkeää, että kysymykset olisivat mahdollisimman yksityiskohtaisia ja jättäisivät mahdollisimman vähän tilaa tulkinnalle. Lapsuudenaikaisten tekijöiden vaikutuksia tutkittaessa on lisäksi syytä huomata, että keskeinen osa näistä altisteista riippuu vanhempien piirteistä, valinnoista ja käyttäytymisestä. Käyttäytymisgeneettisen tutkimuksen perusteella tiedetään, että geneettiset tekijät vaikuttavat jossain määrin kaikkeen käyttäytymiseemme selittäen usein puolet yksilöiden välisistä eroista (37). Siten myös geneettiset tekijät voivat selittää lapsuusajan tekijöiden ja myöhempien ilmiöiden välisiä yhteyksiä.

#### **SEURANTATUTKIMUKSET**

Seurantatutkimuksissa tutkittavista kootaan tietoa useilta ajanhetkiltä. Tyypillinen asetelma sosiaalilääketieteessä on kohortti-seuranta-asetelma, jossa tieto altisteesta kootaan esimerkiksi kyselylomakkeella tai terveystutkimuksessa ja sen jälkeen tutkittavia seurataan joko aktiivisesti seurantatutkimuksissa tai passiivisesti käyttämällä rekistereitä. Verrattuna poikkileikkaustutkimuksiin, seurantatutkimukset tarjoavat monia etuja kausaalisuuden tarkasteluun. Yleensä tällöin ainakin käänteinen kausaalisuus (kausallinen suhde on päinvastainen kuin on oletettu) ja korreloituneiden mittausvirheiden (jokin satunnainen tai lyhytaikainen tekijä vaikuttaa sekä altisteen että vasteen mittaukseen) vaikutus on mahdollista sulkea pois. Seurantatutkimukset ovat kuitenkin alttiita myös samoille ongelmille kuin poikkileikkaustutkimukset liittyen esimerkiksi sekoittavien tekijöiden vaikutuksen arviointiin. Esimerkiksi johdannossa kuvatuissa tutkimuksissa liikunnan vaikutuksesta sydän- ja verisuonitautien riskiin, liikunnan vaikutus sekoittuu väistämättä muihin riskitekijöihin (2). Tarvittaisiinkin yksityiskohtaisempia tutkimuksia, jotta liikunnan itsenäinen vaikutus voitaisiin erottaa muista riskitekijöistä. Nämäkin tutkimukset tarjoavat kuitenkin huo-

mattavasti parempaa tietoa kuin jos käytössä olisi vain poikkileikkaustietoa, jolloin sairaudet voisivat suoraan vaikuttaa liikuntaan.

Toistomittaukset sekä altiste- että vastemuuttajasta mahdollistavat myös ns. yksilönsisäiset analyysit, joissa verrataan vastemuuttujan riskiä samoilla henkilöillä altistemuuttujan suhteen eroavien aikajaksojen välillä. Tässä analyysissä ei verrata eri yksilöitä toisiinsa, vaan yksilöitä itseensä eri aikoina. Yksilöt toimivat siis itsensä verrokkeina, mikä usein sulkee tehokkaasti pois kaikkien sellaisten sekoittavien tekijöiden vaikutuksen, jotka pysyvät elämänkaaren aikana muuttumattomina, kuten geneettiset tekijät, pysyvät persoonallisuuspiirteet ja muut taipumukset sekä lapsuusajan kasvuympäristön. Näistä tekijöistä ei siis aina tarvitse olla mitattua tietoa, vaan niiden huomioiminen voi tapahtua tutkimusasetelman kautta (38).

Suomalaisessa tutkimuksessa selvitettiin avioeron yhteyttä masennuslääkkeiden käyttöön (12). Eronneilla tiedetään olevan enemmän masennusta kuin naimisissa olevilla, mutta tämä voi johtua sekä valikoitumisesta että kausaalisuudesta. Tämän tutkimuksen etuna oli kuitenkin, että masennuslääkkeiden käyttöä voitiin seurata useita vuosia sekä ennen että jälkeen avioeron. Tutkimuksessa havaittiin, että eroavilla oli lisääntyneenä masennuslääkkeiden käyttöä jo vuosia ennen eroa verrattuna pysyvästi naimisissa oleviin, mutta se lisääntyi voimakkaasti eron aikana ja pysyi korkealla tasolla sen jälkeen. Tämä viittaa selkeästi siihen, että sekä valikoitumisella että kausaatiolla on vaikutusta eronneiden korkeampaa masennukseen. Tällä asetelmalla on myös selvitetty asuinalueen vaikutuksia terveyskäyttäytymiseen Suomessa hyödyntämällä pitkittäisaineistoja, joissa henkilöt ovat asuneet erilaisilla asuinalueilla eri aikoina. Näissä tutkimuksissa havaittiin, että asuminen kaupunkimaisemmalla alueella oli yhteydessä lisääntyneeseen tupakointiin ja alkoholinkäyttöön (39) ja että suurempi etäisyys kotiin ja lähimmän tupakan myyntipaikan välillä oli yhteydessä suurempaan todennäköisyyteen lopettaa tupakointi (40). Toisaalta asetelma tarjoaa myös vahvaa näyttöä jonkin yhteyden puuttumisesta. Suomalais tutkimuksessa havaittiin, että todennäköisyys avioeroon ei muuttunut naimisissa olevilla naisilla rintasyöpädiagnoosin jälkeen, mikä osoittaa, että rintasyöpällä ei ole vaikutusta eroriskiin (41).

Teknisten haasteiden, kuten tutkimukseen väistämättä kuluvan ajan ja korkeampien kustannusten, lisäksi keskeinen ongelma seuranta- tutkimuksissa on, että osa tutkittavista jää pois seurannasta. Tämä on erityinen ongelma, jos käytetään aktiivista seuranta, jolloin esimerkiksi heikentynyt toimintakyky voi estää tutkimukseen osallistumisen. Tutkimuksesta poisjääneet tulisi-kin pitää aina mukana analyyseissä, mihin esimerkiksi lineaariseen rakenneyhtälömallinnukseen perustuvat menetelmät tarjoavat hyvän mahdollisuuden (42). Rekisteripohjainen seuranta tarjoaa suuria mahdollisuuksia seuranta- tutkimuksille, sillä poisjäännin syy, erityisesti kuolema mutta esimerkiksi lääketojen kohdalla myös sairaalaan joutuminen, tiedetään aina varmasti. Rekisterit mahdollistavat myös jatkuvan seurannan, jolloin voidaan seurata hyvinkin tarkasti kuinka altisteissa tapahtunut muutos vaikuttaa vasteeseen. Rekisteritutkimuksen ongelmana on kuitenkin se, että rekisterit on koottu hallinnollisia tarpeita varten, joten niiden sisältämä tieto on hyvin rajoitettua. Toistomittaus- tutkimusten tulkinnallinen haaste kausaaliteetin arvioimisen kannalta puolestaan liittyy sellaisiin sekoittaviin tekijöihin, joita asetelma ei pysty huomioimaan. Esimerkiksi muuttaminen huonotasaiselle asuinalueelle saattaa olla seurausta monenlaisista muutoksista elämäntilanteesta, ja nämä muutokset – eikä asuinalue sinänsä – saattavat johtaa havaittuihin eroihin tutkittavassa vastemuuttajassa. Mitattujen muuttajien avulla näitä ajassa muuttuvia tekijöitä voidaan kuitenkin pyrkiä huomioimaan.

## LUONNOLLISET KOEASETELMAT

### PERHE- JA KAKSOSTUTKIMUKSET

Ongelmana väestötasoisissa tutkimuksissa on, että sekoittavien tekijöiden vaikutusta tutkittavaan ilmiöön on vaikeaa ottaa täysin huomioon. Tähän pyritään vakioinnilla ja tilastollisella mallinnuksella, mutta se ei anna kaikissa tilanteissa riittävää ratkaisua. Ensinnäkin, kaikkien mahdollisesti sekoittavien tekijöiden mittaaminen on mahdotonta. Toiseksi, korreloituneiden muuttajien kohdalla ei tilastollisin keinoin voi selvittää muuttajien kausaalista järjestystä. Esimerkiksi koulutuksen vakioiminen selittää merkittävän osan älykkyyden ja kuolleisuuden välisestä yhteydestä (43). Tämä ei kuitenkaan kerro siitä joh-

tuuko osa älykkyyden vaikutuksesta juuri koulutuksesta. Toinen mahdollisuus ottaa huomioon sekoittavia tekijöitä on kaltaistaminen (eng. propensity score matching). Tällöin analyysiin poimitaan valittujen sekoittavien muuttujien suhteen mahdollisimman samankaltaisia henkilöitä. Tämänkin ongelmana on, että vaikka henkilöllä on sama koulutustaso, mutta eri älykkyys, on vaikea arvioida, eroavatko he esimerkiksi motivaation tai jonkin muun tekijän suhteen, joka voi vaikuttaa myös terveyteen. Tämän takia pyritään löytämään asetelmia, jotka ottavat suoraan huomioon mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutusta.

Perhetutkimuksissa pyritään vakioimaan sekoittavia tekijöitä vertaamalla esimerkiksi samassa perheessä kasvaneita sisarusia. Jos eroja havaitaan sisarusten välillä, voidaan päätellä, että erot eivät johdu perhetaustasta ja se antaa siten lisää tukea kausaalisuudelle. Esimerkiksi naimisissa olevalla sisaruksella on havaittu olevan pienempi todennäköisyys sairastua sydän- ja verisuonitauteihin kuin sisaruksella, joka on joko naimaton tai jolla on erohistoriaa (44). Vaikka tulos ei itsessään vielä kerro niistä kausaalisista mekanismeista, mitä kautta avioliitto on yhteydessä sydän- ja verisuonitautien riskiin, se osoittaa, että yhteys ei ainakaan johdu perhetaustasta. Vastaavasti havaittiin, että tupakoivien äitien lapsilla koulumenestys ei eronnut riippumatta siitä oliko äiti polttanut juuri kyseisen raskauden aikana (45). Tämä kyseenalaistaa sitä, johtaako raskaudenaikainen nikotiinialtistus huonompaan koulumenestykseen ja voi viitata pikemmin sosioekonomisten tekijöiden merkitykseen.

Perhetutkimusten erityistapaus on kaksostutkimus. Erityisesti identtiset kaksoset ovat tärkeitä, sillä he jakavat myös saman geeniperimän ja siten mahdollistavat geneettisten tekijöiden vakioimisen. Kaksosten etu on myös se, että he ovat täsmälleen saman ikäisiä, jolloin iän vaikutus tulee samalla huomioitua. Tämä on erityisen tärkeää tutkittaessa lapsia, joilla kuukaudenkin ero iässä voi merkitä paljon. Laajassa kaksostutkimuksessa havaittiin, että identtisillä kaksosilla tupakoivalla kaksosella oli keskimäärin huonompi koulutus kuin tupakoimattomalla kaksosella (46). Tämä osoittaa, että tupakoinnin ja koulutuksen välinen yhteys ei johdu ainakaan kokonaan geneettisten tekijöiden tai lapsuuden perheympäristön vaikutuksesta ja antaa tukea

hypoteesille, että heikompi koulutus johtaisi tupakoinnin aloittamiseen. On kuitenkin myös mahdollista, että tupakoinnin aloittaminen ja siihen altistavat sosiaaliset tekijät vaikuttavat koulutusvalintoihin. Näiden hypoteesien erottaminen edellyttäisi pitkittäisasetelmaa.

Epäidenttiset kaksoset ovat myös tärkeitä, sillä he jakavat vain puolet geneettisestä vaihteesta, kuten tavalliset sisarukset, ja antavat siten tietoa geneettisten tekijöiden vaikutusten arviointiin. Edellä mainitussa tutkimuksessa havaittiin, että tupakoinnin ja koulutuksen välinen yhteys oli voimakkaampi epäidenttisillä kaksosilla verrattuna identtisiin kaksosiin (46). Tämä viittaa selvästi siihen, että myös yhteiset geneettiset tekijät selittävät osan koulutuksen ja tupakoinnin välisestä yhteydestä. Perheasetelmien merkitys on muutenkin lisääntynyt geneettisessä tutkimuksessa. Tutkittaessa koulutusta voidaan havaita, että myös ne vanhempien koulutukseen yhdistetyt geenialleelit, joita lapsi ei peri vanhemmiltaan, vaikuttavat lapsen koulumenestykseen (47). Tutkimuksessa on myös havaittu geneettisillä eroilla olevan selkeästi pienempää vaikutusta sisarusten välisiin eroihin kuin yksilöiden välisiin eroihin väestötasolla: tämä on havaittu erityisesti koulutuksessa ja kognitiivisissa kyvyissä, mutta myös pituudessa ja painoindeksissä (48). Nämä perheasetelmilla saadut tulokset viittaavat siihen, että geenit vaikuttavan osittain perheympäristön kautta, mitä kutsutaan geneettiseksi ympäristövaikutukseksi. Tämä antaa vahvaa tukea sille, että kotiympäristöllä on kausaalinen vaikutus lapsen koulutukseen.

Ongelmana perhetutkimuksissa verrattuna väestötasosiin tutkimuksiin on, että niiden yleistettävyyden on heikompa. Esimerkiksi tupakoivilla äideillä voi olla runsaasti muita riskitekijöitä, jotka heikentävät lasten koulumenetystä ja peittävät alleen itse raskaudenaikaisen nikotiinialtistuksen vaikutuksen. Vastaavasti identtisten kaksosten välisiin eroihin voivat vaikuttaa ainakin osittain muut tekijät kuin ne, jotka vaikuttavat eroihin väestötasolla. Perhetutkimuksen tuloksia tulisikin suhteuttaa väestötasosiin tuloksiin ja pohtia kriittisesti, kuinka ne ovat yleistettävissä koko väestöön.

#### EROJEN VERTAILU SEURANNASSA

Monesti vahvemman kausaalipäätelyn mahdollistaa asetelma, jossa verrataan vastemuuttujan

kehitystä esimerkiksi kahdella alueella, joista toisella tapahtui seurannan aikana altistemuuttu- jaan vaikuttava muutos, kun taas toisella vastaa- vaa muutosta ei tapahtunut. Tätä ”erojen erotus” -asetelmaa (eng. difference-in-differences) on käy- tetty etenkin taloustieteellisissä tutkimuksissa, mutta se on yleistymässä myös sosiaali- ja terveystieteissä etenkin, kun halutaan selvittää laki- tai politiikkamuutosten vaikutuksia (49). Asetel- man vahvuus yksinkertaisempaan ennen-jälkeen- vertailuun nähden on, että verrokialueen tietojen avulla voidaan huomioida ilmiöiden kehittymistä ajassa ja mahdollisia sekoittavia tekijöitä, jotka saattavat vaikuttaa sekä altiste- että vastemuut- tujan tasoon. Asetelman validiteetin kannalta onkin tärkeää, että vertailtavat alueet tai tilan- teet ovat riittävän samankaltaisia, jolloin vaste- muuttujan kehittymisen eroja eivät voi uskotta- vasti selittää muut tekijät kuin ero tutkittavassa politiikka- tai lakimuutoksessa. Tämä ei tarkoi- ta, että vastemuuttujan pitäisi olla näillä alueilla samalla tasolla ennen muutosta, vaan keskeinen oletus on, että vastemuuttujan kehitystrendit ver- taittavilla alueilla ovat riittävän samanlaiset en- nen lakimuutosta. Tätä kutsutaan rinnakkaisten kehityskulkujen oletukseksi (eng. parallel trends assumption). Huolimatta lisääntyneestä suosios- ta, menetelmään liittyy kuitenkin myös ongelmia eikä se sovellu kaikkiin tilanteisiin. Viimeaikai- nen menetelmien kehittyminen on kuitenkin aut- tanut soveltamaan mallia uusiin asetelmiin (50).

Esimerkki erojen erotus -asetelman sovellus- mahdollisuuksista liittyy peruskoulu-uudistuk- seen, joka toteutettiin asteittain eri puolilla Suo- mea kuuden vuoden aikana vuosina 1972–1977. Taloustieteellisissä tutkimuksissa on saatu näyttöä peruskoulu-uudistuksen tasa-arvoistavista vai- kutuksesta, esimerkiksi heikentyneestä tulojen yli- sukupolvisesta korrelaatiosta (51) ja erityisesti matalasti koulutettujen vanhempien lasten pa- rantuneesta kognitiivisesta suoriutumisesta (52). Joskus on myös mahdollista tutkia esimerkiksi lakimuutoksen vaikutusta ilman vertailualueita. Suomessa vuonna 2004 toteutetun alkoholiveron alennuksen havaittiin lisänneen alkoholikuollei- suutta erityisesti huonompaan sosioekonomiseen asemaan kuuluvilla (11) ja yksinasuvilla (53). Alkoholinkäytön ikärajan alentamisen 21:stä 18:sta vuoteen vuonna 1969 havaittiin olevan yhteydessä lisääntyneen alkoholikuolleisuuden ja sairastavuuden 35-vuoden seurannassa niissä

kohorteissa, jotka olivat saaneet ostaa alkoholia nuoremmalla iällä (54). Vaikka näissä tutkimuk- sissa ei ollut käytössä vertailualueita, jossa ky- seistä lakimuutosta ei tehty, ne antavat selkeää näyttöä siitä, että alkoholin hinnalla ja saata- vuudella on vaikutusta alkoholin aiheuttamiin terveyshaittoihin.

### REGRESSIOEPÄJATKUVUUS

Joissain tilanteissa kausaliteetin tutkimusta voi- daan vahvistaa käyttämällä hyväksi jatkuvien muuttujien keinotekoisia katkoskohtia ja raja-ar- voja. Regressioepäjatkuvuusasetelmassa verrat- aan toisiinsa henkilöitä tällaisen katkoskohdan ylä- ja alapuolella. Oletuksena on, että mitä lä- hempänä katkoskohtaa ollaan, sitä vahvemmin henkilöiden päätyminen raja-arvon ylä- tai ala- puolella on satunnaista eivätkä juuri rajan ala- puolelle jäävät siten eroa niistä, jotka juuri ja juuri ylittävät rajan (55). Asetelman hyödyntämisen keskeinen edellytys on, että yksilöt eivät pysty vaikuttamaan siihen, minkä arvon he tällä kriteer- imuuttujalla saavat. Esimerkkejä mahdollisista regressioepäjatkuvuusasetelman käyttötilanteista ovat laboratoriokokeen arvot, jotka määrittävät millaista hoitoa potilaalle annetaan, ikärajat, jot- ka määrittävät henkilön juridisia oikeuksia tai rikossanktioita, ja pääsykokeet, jotka määrittävät, ketkä pääsevät aloittamaan opiskelun. Kaikissa näissä tilanteissa regressioepäjatkuvuusasetelman avulla voidaan sulkea pois valikoitumisvaikutuk- sia, jotka tavallisessa analyysissä liittyisivät tut- kittaviin ilmiöihin. Esimerkiksi tiettyä hoitoa saavat potilaat ovat erittäin vahvasti valikoitu- nut ryhmä, mutta hoidon kriteerit juuri ja juuri täyttävät eivät todennäköisesti eroa merkittävästi niistä, jotka jäävät hieman tämän jossain määrin keinotekoisien raja-arvon alapuolelle.

Regressioepäjatkuvuusasetelman mahdolli- suuksia (sosiaali)lääketieteellisessä tutkimukses- sa ei ole vielä täysin hahmotettu (56), kun taas taloustieteessä menetelmää on sovellettu huomatta- vasti enemmän. Suomalaisessa tutkimuksessa hyödynnettiin syntymävuodesta seuranneita ero- ja oikeudessa subventoituun suun terveydenhoi- toon ja havaittiin universaalilla suun terveyden- hoidolla olevan suotuisia vaikutuksia terveyden- hoidon palveluiden käyttöön ja pienempään riskiin hampaiden poistoon (57). Japanilaisessa tutkimuksessa puolestaan käytettiin hyödyksi tietoa interventioon pääsemisen ikärajusta ja



saatiin tukea elintapaintervention suotuisasta vaikutuksesta painoon ja verenpaineeseen keski-ikäisillä metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä henkilöillä (58). Vastaavasti kiinalainen tutkimus havaitsi verenpaineen seulontaohjelmalla suotuisia vaikutuksia systoliseen (mutta ei diastoliseen) verenpaineeseen vanhusväestössä kahden vuoden seurannassa (59). Amerikkalaisessa tutkimuksessa saatiin näyttöä alkoholinkäytön akuuteista vaikutuksista kuolleisuuteen vertaamalla alkoholinkäytön alaikäraja (eng. minimum legal drinking age) vanhempien ja nuorempien lyhyen aikavälin kuolleisuutta toisiinsa (60).

Regressioepäjatkuvuusasetelma on parhaimmillaan tehokas menetelmä sulkemaan pois valikoitumisvaikutuksia. Korkean sisäisen validiteetin kääntöpuolena saattaa kuitenkin olla matalampi ulkoinen validiteetti. Tutkittavien toimenpiteiden tai altisteiden vaikutuksia voidaan melko luotettavasti selvittää juuri siinä ryhmässä, joihin tutkimus kohdistuu, mutta on haastavampaa tehdä yleisempiä päätelmiä kausaliteetista tutkittavien ilmiöiden välillä. Interventioiden tai lääketieteellisten toimenpiteiden vaikutukset riippuvat usein henkilön taustasta, jolloin on mahdollista, että toimenpiteellä on vaikutusta esimerkiksi vakavammin sairaisiin eli niihin, jotka ovat kauempana kriteerimuuttujan raja-arvosta, vaikka lähellä rajaa vaikutusta ei olisi-kaan. Vastaavasti on mahdollista, että tietystä toimenpiteestä tai altistumisesta hyötyvät lähellä raja-arvoa olevat, kun taas korkeampia tai matalampia arvoja saaville sillä ei olisi vaikutusta.

## **INSTRUMENTTIMUUTTUIJEN KÄYTTÖ JA MENDEELINEN SATUNNAISTAMINEN**

Instrumenttimuuttujalla tarkoitetaan muuttujaa, joka on yhteydessä altisteeseen mutta ei vasteseen minkään muun kuin altisteen kautta (61). Tällöin on mahdollista välttää sekä käänteisen kausaalisuuden että sekoittavien tekijöiden vaikutus tutkittavaan ilmiöön.

Ruotsalaisessa varusmiestutkimuksessa tutkittiin koulumenetyksen yhteyttä tupakoinnin aloittamiseen käyttämällä syntymäkuukautta koulumenestyksen instrumenttimuuttujana, sillä syksyllä syntyneillä lapsilla on heikompi koulumenestys johtuen heidän suhteellisesti nuoremasta iästään (62). Tutkimuksessa havaittiin, että myöhempi syntymäkuukausi oli yhteydessä suurempaan todennäköisyyteen polttaa tupak-

kaa kutsuntatarkastuksessa, mikä tukisi sitä, että heikompi koulumenestys lisää todennäköisyyttä tupakoinnin aloittamiseen. Kuitenkin ongelmana on, että vaihtoehtoisia selitysmalleja ei voi sulkea pois. Voidaan esimerkiksi ajatella, että nuoremmat lapset ovat kokeneet vähättelyä luokassa ja kompensoivat sitä tupakoinnilla. Kuten tämä esimerkki osoittaa, on vaikeaa löytää instrumenttimuuttujia, joissa voitaisiin olla varmoja, että sen yhteys vasteeseen kulkee pelkästään altisteen kautta.

Instrumenttimuuttujien erityistapaus on Mendeelinen satunnaistaminen, jossa vasteeseen yhteydessä olevaa geenivarianttia tai polygeneettisiä riskipisteitä käytetään instrumenttimuuttujana (63). Mendeelisen satunnaistamisen suurena etuna on, että instrumenttimuuttujia ei tarvitse erikseen mitata, vaan ne voidaan aina laskea, jos DNA on sekvensoitu. Tämä poistaa myös ongelman, joka voi syntyä, jos mittausvirheet ovat korreloituneita tai esimerkiksi muistamiseen liittyy harhaa. Tällöin monessa tilanteessa voidaan hyödyntää myös poikkileikkausaineistoja.

Ideaalitapauksessa geneettisenä instrumenttimuuttujana käytetään yhtä tai muutamaa geenivarianttia, joiden biologinen yhteys altisteeseen on tiedossa. Tämä oli mahdollista kiinalaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin kahden eräissä Itä-Aasian väestöissä suhteellisen yleisen alkoholimetaboliaan vaikuttavan geenivariantin yhteyttä sydän- ja verisuonitauti-ilmaantuvuuteen (64). Nämä geenivariantit aiheuttavat huonoa oloa pian alkoholin nauttimien jälkeen, ja siten kyseisten geenivarianttien kantajat yleensä käyttävät vain vähän tai eivät lainkaan alkoholia. Kun tutkittiin itseraportoitua alkoholinkäyttöä, aivohalvauksen ja sepelvaltimotaudin riski oli suurempi niillä, jotka eivät käyttäneet lainkaan alkoholia kuin kohtuullisesti alkoholia käyttävillä, kun taas geenivariantteihin perustuva estimaatti alkoholinkäytöstä oli suoraviivaisesti yhteydessä molempien sairauksien riskiin. Tämä antaa selkeää näyttöä siitä, että pienikään määrä alkoholia ei suojaa sydän- ja verisuonitaudeilta ja monissa tutkimuksissa havaittu kohonnut riski ei-lainkaan alkoholia käyttävillä johtuu sekoittavien tekijöiden vaikutuksesta.

On kuitenkin hyvin poikkeuksellista, että jonkin geenivariantin yhteys altisteeseen on yhtä hyvin tiedossa kuin edellä kuvatussa tutkimuksessa. Tämän takia yleensä käytetäänkin geneet-

tisiä riskipisteitä, jotka yhdistävät tietoa hyvin suuresta määrästä geenivariantteja. Näiden ongelmana on kuitenkin se, että pleiotropia, eli saman geenin vaikutus eri piirteisiin, on hyvin yleistä (65). Tällöin on hyvin mahdollista, että altisteeseen yhteydessä olevat geenit voivat olla yhteydessä myös vasteeseen. Mendeelisellä satunnaistamisella on pyritty esimerkiksi tutkimaan lihavuuden yhteyttä sosioekonomisen aseman muuttujiin (66). Kuitenkin tiedetään hyvin, että lihavuuteen yhdistetyt geenivariantit ilmenevät erityisesti aivoalueissa, jotka ovat yhteydessä muistiin ja oppimiseen (67). Tällöin on vaikeaa sanoa osoittaako Mendeelinen satunnaistaminen juuri lihavuuden kausaalista vaikutusta sosioekonomiseen asemaan.

Instrumenttimuuttujien yleensä (61) ja Mendeelisen satunnaistamisen erityisesti on ajateltu tarjoavan avaimen kausaalisuuden selvittämiseen (63). Kuitenkin nämä menetelmät tekevät vahvoja oletuksia, jotka täytyy ottaa huomioon tuloksia tulkittaessa. Monet instrumenttimuuttujat ovat myös vain heikosti yhteydessä tutkimuksen kohteena olevaan altistemuuttujaan, mikä heikentää kausaalipäätelyn luotettavuutta. Kuitenkin vertaamalla näiden tutkimusten tuloksia muilla asetelmalla toteutettuihin tutkimuksiin, voidaan saada selkeämpää näyttöä kausaalisuudesta.

## JOHTOPÄÄTÖKSIÄ

Olemme edellä käsitelleet erilaisia tutkimusasetelmiä kausaalisuuden näkökulmasta. Näihin kaikkiin liittyy omia vahvuuksia ja heikkouksia. Ekologisissa tutkimuksissa ei tiedetä edes sattuko vaste ja altiste samoille ihmisille, mutta ne ovat yleistettävissä koko väestöön ja niissä voidaan monesti sulkea pois virhelähteitä kuten raportointiharhaa ja mittausvirheiden korrelaatioita. Regressioepäjatkuvuus puolestaan on tehokas keino satunnaistamiseen, mutta on kyseenalaista ovatko tulokset yleistettävissä väestötasolle. Onkin mahdotonta sanoa, mikä tutkimusasetelma tarjoaisi parasta näyttöä kausaalisuudesta, sillä tämä vaihtelee tutkimuskysymyksestä riippuen.

Paitsi kausaalisuuden osoittaminen myös sen tulkinta riippuu itse tutkimuskysymyksestä. Koulutuksessa geneettinen ympäristövaikutus antaa vahvaa näyttöä siitä, että perheympäristö vaikuttaa kausaalisesti lapsen koulumenestykseen (47). Toisaalta psyykenlääkkeiden käytön lisääntymi-

nen avioeron aikana ja sen jälkeen ei suoraan kerro, että henkilön masennus johtuisi avioerosta (12). On mahdollista, että jos avioeroon ei päädyttäisi esimerkiksi taloudellisista syistä, psyykenlääkkeiden käyttö lisääntyisi silti. Tulos voidaan tulkita myös niin, että avioeroon johtavat ongelmat johtavat masennukseen, eikä se poistu edes avioeron jälkeen. Tutkimuksissa tulisi pohtia paitsi kausaalisuutta yleisesti myös sitä, mitä se kyseisen tutkimuskysymyksen kohdalla tarkemmin tarkoittaa.

Kausaalisuutta on monesti mahdotonta osoittaa yksittäisellä tutkimuksella, vaan se yleensä edellyttää eri tutkimusasetelmilla tehtyjen tutkimusten vertailua. Sosiaalilääketieteessä lisähaastetta tuo se, että kausaalisuus on aina sidoksissa sosiaaliseen kontekstiin. Vuonna 2018 toteutettujen alkoholin saatavuutta helpottaneiden lakimuutosten vaikutus alkoholinkulutukseen oli vähäisempi kuin aikaisemmista tutkimuksista olisi voinut päätellä, mikä voi kuitenkin johtua samaan aikaan toteutetusta alkoholiveron nostosta (68). Vastaavasti jossain maassa saatu vakuuttavakin näyttö kausaalisesta vaikutuksesta ei välttämättä ole suoraan yleistettävissä toisiin maihin.

Kausaalisuuden selvittäminen on siis haasteellista, mutta tämän ei pitäisi olla syynä sille, ettei sitä pohdittaisi tutkimuksissa. Vaikka yksittäinen tutkimus ei antaisikaan varmaa vastausta yhteyden kausaalisuudesta, se voi tarjota siihen tukea, jota olisi tärkeää pohtia suhteessa aikaisempaan tutkimukseen. Tutkimukset ovat myös tärkeitä, jos niillä voidaan osoittaa, että ilmiöiden välillä ei ole kausaalisuutta. Rintasyöpädiagnoosin saanutta naista voi helpottaa tieto siitä, että rintasyöpädiagnoosi ei keskimäärin lisää avioeron todennäköisyyttä (41). Lisäksi tutkimus on tärkeää, vaikka se ei suoraan todistaisikaan kausaalisuudesta. Liikkumattomien terveysriskit ovat todellisia, vaikka ne eivät kokonaan johtuisikaan liikunnan puutteesta (2). Nämä tutkimukset osoittavat, että liikkumattomat tarvitsevat tukea terveytensä ylläpitämiseen, mutta voi olla, että tuen täytyy olla huomattavasti laaja-alaisempaa kuin vain kehoitus kävellä 5000 askelta päivässä (3).

Vaikka kausaalisuuden osoittaminen ei olekaan tutkimuksen ainoa tavoite, se on kuitenkin monesti keskeinen peruste tehdä tutkimusta myös sosiaalilääketieteessä. Sen osoittamien edellyttää monenlaisien tutkimusasetelmien sovelta-

mista ja eri tutkimusten vertailua. Tämän takia kysymys kausaalisuudesta tulisi nostaa selkeästi esille kaikessa tutkimuksessa, vaikka sitä ei kyseisessä tutkimuksessa pystyittäisikään suoraan osoittamaan

#### RAHOITTAJAT:

Tutkimusta ei ole rahoittanut mikään tahon.

**Silventoinen, K, Latvala, A. Evaluation of causality in social and health research. Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti – Journal of Social Medicine 2024: 61: 363–376.**

Causality has scientific and social policy importance. In this article, we present different designs to evaluate causality. Double-blinded clinical trials provide the best evidence of causality but are rarely available in the behavioral sciences. Intervention studies utilize the experimental design, but they are often compromised by a too short intervention period and follow-up time. Ecological and individual level statistical associations can indicate causality, but they rarely can prove it, even when it is possible to adjust the results for confounders. The follow-up design can sometimes provide more robust information on causality, but it requires dense measures before and after an exposure. Sibling comparisons allow adjusting the results for family environment indirectly and if monozygotic twins are included also

#### KIRJOITTAJIEN KONTRIBUUTIOT:

Silventoinen kirjoitti ensimmäisen version käsi-kirjoituksesta. Latvala kommentoi ja täydensi tätä versiota.

adjusting the results for genetic factors. Natural experiments also include the difference-in-differences design and the regression discontinuity design. Recently, designs utilizing instrumental variables, especially Mendelian randomization, have become more widely used. Establishing causality is challenging, but it is often possible to find a study design that provides information beyond simple statistical associations. Critical discussion of causality should be an elementary part of all research in social and health research.

**Keywords:** causality, statistical methods, observational studies, natural experiments

Saapunut (26.09.2023)

Hyväksytty (15.03.2024)

#### LÄHTEET

- (1) Grosz MP, Rohrer JM, Thoemmes F. The taboo against explicit causal inference in nonexperimental psychology. *Perspect Psychol Sci* 2020;15:1243–55. <https://doi.org/10.1177/1745691620921521>
- (2) Banach M, Lewek J, Surma S, ym. The association between daily step count and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2023;zwad229. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad229>
- (3) Väliaho T. 10 000 askeleen myytti on jälleen kumottu – Tutkimus selvitti, mistä terveyshyödyt alkavat. Helsingin sanomat [Internet] 2023 8; Available from: <https://www.hs.fi/hyvinvointi/art-2000009774903.html>
- (4) Kolu P, Kari JT, Raitanen J, ym. Economic burden of low physical activity and high sedentary behaviour in Finland. *J Epidemiol Community Health* 2022;76:677–84. <https://doi.org/10.1136/jech-2021-217998>
- (5) Cunningham S. *Causal Inference: The Mixtape*. New Haven & London: Yale University Press; 2021.
- (6) Huntigton-Klein N. *The Effect: An Introduction to Research Design and Causality*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/ CRC Press; 2022.
- (7) Ylikoski P. Selittäminen, ymmärtäminen ja kausaaliset mekanismit. Kirjassa: Kaidesoja T, Kankainen T, Ylikoski P. (toim.) *Syistä selityksiin*. Helsinki: Gaudeamus; 2018.
- (8) Nagin DS, Sampson RJ. The real gold standard: measuring counterfactual worlds that matter most to social science and policy. *Annu Rev Criminol* 2:123–45. <https://doi.org/10.1146/annurev-criminol-011518-024838>
- (9) Pearl J. An introduction to causal inference. *Int J Biostat*. 2010;6(2):Article 7. <https://doi.org/10.2202/1557-4679.1203>
- (10) Karvanen J, Tikka S, Hyttinen A. Do-search: a tool for causal inference and study design with multiple data sources. *Epidemiology* 2021;32:111–9. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000001270>

- (11) Herttua K, Mäkelä P, Martikainen P. Changes in alcohol-related mortality and its socioeconomic differences after a large reduction in alcohol prices: a natural experiment based on register data. *Am J Epidemiol* 2008;168:1110–8. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn216>
- (12) Metsä-Simola N, Martikainen P. Divorce and changes in the prevalence of psychotropic medication use: a register-based longitudinal study among middle-aged Finns. *Soc Sci Med* 2013;94:71–80. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2013.06.027>
- (13) Louhiala P. *Pleabson arvoitus*. Helsinki: Duodecim; 2021.
- (14) Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, et al. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *CMAJ* 2013;185:E201–211. <https://doi.org/10.1503/cmaj.120744>
- (15) Taponen J. Tutkimus poliisin vaikutuksista rikollisuuteen vuosina 1970–2020. *Lakimies* 2022;1:118–42.
- (16) Malmivaara A. *Vaikuttavuus sosiaali- ja terveydenhuollossa*. Helsinki: Duodecim; 2022.
- (17) Kivivuori J. *Objektiivisuus empiirisen tutkimuksen tavoitteena: esimerkinä kriminologia. Empiirinen oikeustutkimus (toim. Nieminen K ja Lähteenmäki N)*. Helsinki: Gaudeamus; 2021. p. 52–69.
- (18) Berkhout C, Berbra O, Favre J, ym. Defining and evaluating the Hawthorne effect in primary care, a systematic review and meta-analysis. *Front Med* 2022;9:1033486. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1033486>
- (19) Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, ym. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–50. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441801>
- (20) Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, ym. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013;56:284–93. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2752-5>
- (21) Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, ym. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g2646. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2646>
- (22) Langeveld M, DeVries JH. The long-term effect of energy restricted diets for treating obesity. *Obesity* 2015;23:1529–38. <https://doi.org/10.1002/oby.21146>
- (23) Protzko J. The environment in raising early intelligence: A meta-analysis of the fadeout effect. *Intelligence* 2015;53:202–10. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2015.10.006>
- (24) Hu Y, van Lenthe FJ, Judge K, ym. Did the English strategy reduce inequalities in health? A difference-in-difference analysis comparing England with three other European countries. *BMC Public Health* 2016;16:865. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3505-z>
- (25) Morgenstern H. Ecological studies. In: *Modern Epidemiology* (toim. Rothman KJ ja Greenland S). 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1998. p. 459–80.
- (26) Borodulin K, Vartiainen E, Peltonen M, ym. Forty-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Eur J Public Health* 2015;25:539–46. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku174>
- (27) Kulhánová I, Bacigalupe A, Eikemo TA, ym. Why does Spain have smaller inequalities in mortality? An exploration of potential explanations. *Eur J Public Health* 2014;24:370–7. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cku006>
- (28) Troiano RP, Briefel RR, Carroll MD, ym. Energy and fat intakes of children and adolescents in the united states: data from the national health and nutrition examination surveys. *Am J Clin Nutr* 2000;72(5 Suppl):1343S–1353S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.5.1343s>
- (29) Silventoinen K, Sans S, Tolonen H, ym. Trends in obesity and energy supply in the WHO MONICA Project. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:710–8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802614>
- (30) Heitmann BL, Lissner L. Dietary underreporting by obese individuals--is it specific or non-specific? *BMJ* 1995;311:986–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7011.986>
- (31) Lynch J, Smith GD, Harper S, ym. Is income inequality a determinant of population health? Part 1. A systematic review. *Milbank Q*. 2004;82:5–99. <https://doi.org/10.1111/j.0887-378X.2004.00302.x>
- (32) Mackenbach JP. *Health Inequalities: Persistence and Change in European Welfare States*. Oxford: Oxford University Press; 2019.
- (33) Lynch J, Smith GD, Harper S, ym. Is income inequality a determinant of population health? Part 2. U.S. National and regional trends in income inequality and age- and cause-specific mortality. *Milbank Q* 2004;82:355–400. <https://doi.org/10.1111/j.0887-378X.2004.00312.x>
- (34) Silventoinen K, Pankow J, Jousilahti P, ym. Educational inequalities in the metabolic syndrome and coronary heart disease among middle-aged men and women. *Int J Epidemiol* 2005;34:327–34. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi007>
- (35) Laaksonen M, Silventoinen K, Martikainen P, ym. The effects of childhood circumstances, adult socioeconomic status, and material circumstances on physical and mental functioning: a structural equation modelling approach. *Ann Epidemiol* 2007;17:431–9. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.11.003>
- (36) Kilpi F, Silventoinen K, Konttinen H, ym. Early-

- life and adult socioeconomic determinants of myocardial infarction incidence and fatality. *Soc Sci Med* 2017;177:100–9. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2017.01.055>
- (37) Harden KP, Koellinger PD. Using genetics for social science. *Nat Hum Behav* 2020;4:567–76. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0862-5>
- (38) Gunasekara FI, Richardson K, Carter K, ym. Fixed effects analysis of repeated measures data. *Int J Epidemiol* 2014;43:264–9. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt221>
- (39) Airaksinen J, Hakulinen C, Pulkki-Råback L, ym. Neighbourhood effects in health behaviours: a test of social causation with repeat-measurement longitudinal data. *Eur J Public Health* 2016;26:417–21. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckv210>
- (40) Pulakka A, Halonen JI, Kawachi I, ym. Association between distance from home to tobacco outlet and smoking cessation and relapse. *JAMA Intern Med* 2016;176:1512–9. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4535>
- (41) Laitala VS, Saarto T, Ainiö EK, ym. Early-stage breast cancer is not associated with the risk of marital dissolution in a large prospective study of women. *Br J Cancer* 2015;113:543–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.216>
- (42) Yang L, Konttinen H, Martikainen P, ym. Socioeconomic status and physical functioning: a longitudinal study of older Chinese people. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2018;73:1315–29. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbx010>
- (43) Batty GD, Wennerstad KM, Smith GD, ym. IQ in early adulthood and mortality by middle age: cohort study of 1 million Swedish men. *Epidemiology* 2009;20:100–9. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818ba076>
- (44) Silventoinen K, Korhonen K, Martikainen P. Changing associations of coronary heart disease incidence with current partnership status and marital history over three decades. *SSM Popul Health* 2022;18:101080. <https://doi.org/10.1016/j.ssmph.2022.101080>
- (45) Lambe M, Hultman C, Torráng A, ym. Maternal smoking during pregnancy and school performance at age 15. *Epidemiology* 2006;17:524–30. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000231561.49208.be>
- (46) Silventoinen K, Piirtola M, Jelenkovic A, ym. Smoking remains associated with education after controlling for social background and genetic factors in a study of 18 twin cohorts. *Sci Rep* 2022;12:13148. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17536-x>
- (47) Wang B, Baldwin JR, Schoeler T, ym. Robust genetic nurture effects on education: A systematic review and meta-analysis based on 38,654 families across 8 cohorts. *Am J Hum Genet* 2021;108:1780–91. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2021.07.010>
- (48) Howe LJ, Nivard MG, Morris TT, ym. Within-sibship genome-wide association analyses decrease bias in estimates of direct genetic effects. *Nat Genet* 2022;54:581–592. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01062-7>
- (49) Dimick JB, Ryan AM. Methods for evaluating changes in health care policy: the difference-in-differences approach. *JAMA* 2014;312:2401–2. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16153>
- (50) Roth J, Sant’Anna PHC, Bilinski A, ym. What’s trending in difference-in-differences? A synthesis of the recent econometrics literature. *Journal of Econometrics* 2023;235:2218–44. <https://doi.org/10.1016/j.jeconom.2023.03.008>
- (51) Pekkarinen T, Uusitalo R, Kerr S. School tracking and intergenerational income mobility: Evidence from the Finnish comprehensive school reform. *Journal of Public Economics* 2009;93:965–73. <https://doi.org/10.1016/j.jpubeco.2009.04.006>
- (52) Pekkala-Kerr S, Pekkarinen T, Uusitalo R. School tracking and development of cognitive skills. *Journal of Labor Economics* 2013;31:577–602. <https://doi.org/10.1086/669493>
- (53) Herttua K, Martikainen P, Vahtera J, ym. Living alone and alcohol-related mortality: a population-based cohort study from Finland. *PLoS Med* 2011;8:e1001094. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001094>
- (54) Luukkonen J, Tarkiainen L, Martikainen P, ym. Minimum legal drinking age and alcohol-attributable morbidity and mortality by age 63 years: a register-based cohort study based on alcohol reform. *Lancet Public Health* 2023;8:e339–46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(23\)00049-X](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(23)00049-X)
- (55) Moscoe E, Bor J, Bärnighausen T. Regression discontinuity designs are underutilized in medicine, epidemiology, and public health: a review of current and best practice. *J Clin Epidemiol* 2015;68:122–33. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.06.021>
- (56) Venkataramani AS, Bor J, Jena AB. Regression discontinuity designs in healthcare research. *BMJ* 2016;352:i1216. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1216>
- (57) Raittio E, Suominen AL. Effects of universal oral healthcare coverage in an adult population: A long-term nationwide natural experiment. *Community Dent Oral Epidemiol* 2023;51:908–17. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12785>
- (58) Li Y, Babazono A, Jamal A, ym. The impact of lifestyle guidance intervention on health outcomes among Japanese middle-aged population with metabolic syndrome: A regression discontinuity study. *Soc Sci Med* 2022;314:115468. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2022.115468>
- (59) Chen S, Sudharsanan N, Huang F, ym. Impact of community based screening for hypertension on blood pressure after two years: regression discontinuity analysis in a national cohort of

- older adults in China. *BMJ* 2019;366:l4064.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.l4064>
- (60) Carpenter C, Dobkin C. The effect of alcohol consumption on mortality: regression discontinuity evidence from the minimum drinking age. *Am Econ J Appl Econ* 2009;1:164–82.  
<https://doi.org/10.1257/app.1.1.164>
- (61) Greenland S. An introduction to instrumental variables for epidemiologists. *Int J Epidemiol* 2000;29:722–9.  
<https://doi.org/10.1093/ije/29.4.722>
- (62) Kendler KS, Ohlsson H, Fagan AA, Lichtenstein P, Sundquist J, Sundquist K. Evidence for a causal relationship between academic achievement and cigarette smoking. *Nicotine Tob Res* 2021;23:334–40.  
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa161>
- (63) Sanderson E, Glymour MM, Holmes MV, ym. Mendelian randomization. *Nat Rev Methods Primers* 2022;10:2:6.  
<https://doi.org/10.1038/s43586-021-00092-5>
- (64) Millwood IY, Walters RG, Mei XW, ym. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;393:1831–42.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)
- (65) Watanabe K, Stringer S, Frei O, ym. A global overview of pleiotropy and genetic architecture in complex traits. *Nat Genet* 2019;51:1339–48.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-019-0481-0>
- (66) Howe LD, Kanayalal R, Harrison S, ym. Effects of body mass index on relationship status, social contact and socio-economic position: Mendelian randomization and within-sibling study in UK Biobank. *Int J Epidemiol* 2020;49:1173–84.  
<https://doi.org/10.1093/ije/dydz240>
- (67) Turcot V, Lu Y, Highland HM, ym. Protein-altering variants associated with body mass index implicate pathways that control energy intake and expenditure in obesity. *Nat Genet* 2018;50:26–41.  
<https://doi.org/10.1038/s41588-017-0011-x>
- (68) Warpenius K, Mäkelä P, Karlsson T, Vuonna 2018 voimaan tulleen alkoholilain jälkiarviointi: Vaikutukset alkoholin saatavuuteen, kulutukseen ja haittoihin. Helsinki: Terveystien ja hyvinvoinnin laitos; 2022. Report No.: 7.

KARRI SILVENTOINEN

*professori, FT, VTM*

*Helsingin yliopisto*

*Väestötieteen ja väestön terveyden instituutti*

*valtiotieteellinen tiedekunta*

ANTTI LATVALA

*professori, FT*

*Helsingin yliopisto*

*Kriminologian ja oikeuspolitiikan instituutti*

*valtiotieteellinen tiedekunta*